

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНДЕКСА РЕФЛЮКС-ГАСТРИТА ПРИ АНАЛИЗЕ ВЫРАЖЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ДЕТЕЙ

Н.Н. Мазуренко

УЗ «Витебский областной детский клинический центр»

Реферат

Поступление дуоденального содержимого в полость желудка и длительный контакт со слизистой оболочкой приводит к развитию рефлюкс-гастрита (РГ). При исследовании гистологических материалов слизистой оболочки желудка для РГ характерно наличие определенных изменений в виде фовеолярной гиперплазии, отека собственной пластинки слизистой оболочки, пролиферации гладкомышечных клеток в собственной пластинке на фоне умеренного воспаления. Частое выявление присущих изменений слизистой оболочки желудка легло в основу определения индекса рефлюкс-гастрита (ИРГ), основанном на обработке результатов биопсии антрального отдела желудка. Задачей работы было изучить влияние степени тяжести дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) на выраженность морфологических изменений в слизистой оболочке желудка, возможность использования ИРГ у детей для достоверного определения наличия РГ. Обследовано 75 детей с ДГР в стационарных условиях на базе ВДКЦ. Возраст детей был от 6 до 17 лет. При анализе данных получено, что степень тяжести ДГР не оказывает влияния на выраженность гистологических изменений в антральном отделе слизистой оболочки желудка. Достоверное определение наличия РГ на основе морфологических данных с высокой статистической значимостью дает применение ИРГ, который обладает большой чувствительностью при внутригрупповом анализе параметров с ДГР (нет перекрытия распределений и площадь под ROC-кривой больше 0,5 (AUC 0,721, уровень значимости $p < 0,001$)).

Ключевые слова: дуоденогастральный рефлюкс, дети, индекс рефлюкс-гастрита.

THE USE OF REFLUX GASTRITIS INDEX IN THE ANALYSIS OF SEVERITY OF MORPHOLOGICAL CHANGES DUE TO DUODENOGASTRIC REFLUX OF DIFFERENT GRADES OF SEVERITY IN CHILDREN

M.M. Mazurenka

Healthcare Institution "Vitebsk Regional Children's Clinical Center"

Abstract

The entry of duodenal contents into the gastric cavity and prolonged contact with the mucous membrane leads to the development of reflux gastritis (RG). When examining histological materials of the gastric mucosa, RG is characterized by the presence of certain changes in the form of foveolar hyperplasia, edema of the lamina propria, proliferation of smooth muscle cells in the lamina propria on a background of moderate inflammation. The frequent identification of inherent changes in the gastric mucosa formed index of reflux gastritis (IRG), based on the processing of the results of biopsy of the antrum of stomach. The aim of the research work was to study the effect of severity of duodenogastric reflux (DGR) on the severity of morphological changes in the gastric mucosa, the possibility of using IRG in children to determine the presence of RG. 75 children with DGR were examined in stationary conditions on the basis of VRCCC. The children were between 6 and 17 years old. When analyzing the data, it was found that the severity of DGR does not affect the severity of histological changes in the antrum of the gastric mucosa. A reliable determination of the presence of RG based on morphological data with high statistical significance is provided by the use of IRG, which is highly sensitive in intragroup analysis of parameters of DGR (there is no overlap of distributions and the area under the ROC curve is more than 0.5 (AUC 0.721, significance level $p < 0.001$)).

Key words: duodenogastric reflux, children, reflux gastritis index.

Введение

При ДГР происходит заброс содержимого 12-перстной кишки (ДПК) в полость желудка. Длительный контакт рефлюксата со слизистой оболочкой может привести к развитию РГ (хронический химико-токсикоиндуцированный или гастрит типа С), который является разновидностью хронического гастрита [1, 2, 3].

В настоящее время при установлении диагноза прибегают к анализу клинической симптоматики, инструментальной и лабораторной диагностике: биохимический и общий анализ крови, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря и поджелудочной железы, рентгеноскопия желудка и двенадцатиперстной кишки, суточная рН-метрия [4]. Установление диагноза ДГР и РГ подразумевает присутствие примесей желчи в желудочном содержимом, ретроградный заброс дуоденального содержимого в желудок по данным ультразвукового исследования, защелачивание в теле желудка, не связанное с приемом пищи, по данным суточной рН-метрии [5, 6]. Данные методы позволяют определить сам факт наличия ДГР, а о состоянии слизистой оболочки желудка дает представление биопсия с последующим морфологическим анализом. Для РГ характерны определенные морфологические изменения в виде фовеолярной гиперплазии, отека собственной пластинки слизистой оболочки, пролиферации гладкомышечных клеток в собственной пластинке на фоне умеренного воспаления [7]. Анализ одного или нескольких параметров гистологического заключения не дает полного представления о патологическом процессе в слизистой оболочке желудка (СОЖ), необходима оценка широкого блока данных. В связи с этим актуальным является исследование комплекса морфологических параметров, свидетельствующих о наличии РГ. У взрослых используется ИРГ, который выводится на основе наличия и тяжести гистологических параметров: фовеолярной гиперплазии (FH), вазодилатации (VC), острого (AI) и хронического (CI) воспаления, отека в собственной пластинке слизистой оболочки желудка (Oed). Каждому признаку патологоанатом присваивает оценку от 0 до 3, что соответствует уровням: отсутствие параметра, легкая, умеренная или высокая степень наличия соответственно. Формула определения индекса ИРГ была создана на основе ступенчатого логистического регрессионного анализа:

$$\text{ИРГ} = (\text{FH} + \text{VC} + \text{Oed}) - (\text{AI} + \text{CI}) + 6$$

Результат выше 10 указывает на наличие РГ (что соответствует уровню желчных кислот более 1 ммоль/л, т.е. выше уровня верхнего предела физиологической нормы). Основываясь на этих данных, а также на том, что другие методы диагностики ДГР не обладают на сегодняшний день высокой точностью, данный индекс используется рядом авторов в качестве диагностического критерия в клинических исследованиях [8, 9].

Основываясь на данных литературы в отношении клинического применения ИРГ в качестве биомаркера РГ у взрослых, а также вследствие отсутствия исследований у детей, предпринято решение исследовать применимость индекса при анализе гистологических параметров слизистой оболочки желудка.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 75 детей с ДГР в стационарных условиях на базе Витебского детского клинического центра с 1.01.2015 по 1.01.2016. Возрастная категория детей была от 6 до 17 лет. Средний возраст 14 лет. Выполнялась ЭГДС на видеогастроскопе Fujinon-2500. ДГР подтверждался присутствием желчи в желудочном соке.

Степень тяжести оценивалась полуколичественным методом:

1 степень изменений – желтое окрашивание содержимого желудка;

2 степень – зеленое прозрачное содержимое;

3 степень – зеленое мутное содержимое [10].

Сформированы 3 группы пациентов с 1, 2, 3 степенями тяжести ДГР и без *H. pylori*. Степень тяжести изменений гистологической картины определялась в трех категориях: легкой, средней и тяжелой. Осуществлялись анализ кислотности с помощью универсального индикатора, хромоскопия с 0,25% раствором метиленового синего, определение *H. pylori* быстрым уреазным тестом. Отрицательный уреазный тест был у 75 детей (37 мальчиков и 38 девочек). Контрольная группа сформирована из 30 человек (15 девочек и 15 мальчиков), которым выполнена ЭГДС по клиническим показаниям, но не были выявлены изменения со стороны желудочного сока (отсутствовал ДГР), со стороны СОЖ (эрозивно-язвенные изменения, кишечная метаплазия и др.) и с отрицательным результатом быстрого уреазного теста.

Изучены морфологические заключения для антрального отдела слизистой оболочки желудка (форма №013/у-07).

Индекс рассчитывался на основе формулы $ИРГ = (FN + VC + Oed) - (AI + CI) + 6$.

Результаты исследования обработаны методами вариационной, описательной статистики с помощью программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США) в таблицах 2×2. Чувствительность и специфичность рассчитывались путем построения ROC-кривой с определением площади под кривой в программе MedCalc 19.7.0. (MedCalc Software, Бельгия). Уровень статистической значимости отличий между группами пациентов (p) оценивался методом определения критерия по Пирсону (при наличии абсолютных значений признака более 10), внутри одной группы путем сравнения 95% доверительного интервала относительных частот. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На базе эндоскопического отделения УЗ «ВОДКЦ» обследовано 75 детей с ДГР. Преимущественно преобладали 15–17 летние пациенты. Группа имела следующее разделение:

- 5–6 лет – 2 (2,5%),
- 7–11 лет – 14 (18,5%),
- 12–14 лет – 23 (31%),
- 15–17 лет – 36 (48%).

В контрольной группе распределения следующие:

- 5–6 лет – 4 (13%),
- 7–11 лет – 10 (33%),
- 12–14 лет – 8 (27%),
- 15–17 лет – 8 (27%).

Средний возраст пациентов представлен в табл. 1.

Результаты морфологического анализа контрольной группы представлены в табл. 2.

В контрольной группе изменения носят преимущественно легкий характер: отсутствуют вазодилатация ($p=0,0493$), фовеолярная гиперплазия ($p=0,0061$), интерстициальный отек легкой степени ($p=0,8022$), присутствует воспаление легкой и умеренной степени тяжести: острое ($p=0,5578$), хроническое ($p=0,4204$).

С целью изучения влияния степени тяжести ДГР на выраженность морфологических признаков сформировано три группы пациентов с различной тяжестью заброса:

- 1 – слабая степень (20 человек),
- 2 – умеренная степень (26 человек),
- 3 – тяжелая (29 человек).

В результате проведения анализа установлено, что в антральном отделе у пациентов выраженность таких гистологических параметров, как воспалительные изменения (острое $p=0,5008$, ДИ – [0,003; 0,482], хроническое воспаление $p=0,4947$, ДИ – [0,013; 0,987]), интерстициальный отек ($p=0,8556$, ДИ – [0,025; 1,00]), вазодилатация ($p=0,5008$, ДИ – [0,068; 0,932]), фовеолярная гиперплазия ($p=0,4878$, ДИ – [0,187; 0,813]), носила преимущественно легкий характер при всех трех степенях тяжести ДГР. При этом не отмечалось роста выраженности параметров при утяжелении степени ДГР, а наоборот, уменьшение выраженности умеренной степени и отсутствие тяжелой: острое воспаление $p=0,3843$, ДИ – [0,025; 1,00], хроническое воспаление $p=0,9754$, ДИ – [0,008; 0,906]), интерстициальный отек ($p=0,3843$, ДИ – [0,025; 1,00]), вазодилатация ($p=0,3843$, ДИ – [0,158; 1,00]), фовеолярная гиперплазия ($p=0,434$, ДИ – [0,013; 0,987] (табл. 3).

Анализируя полученные данные можно сказать, что присутствие дуоденального содержимого в полости желудка приводит к возникновению определенных гистологических изменений, но, в то же время, степень тяжести ДГР не оказывает существенного влияния на выраженность и усиление проявления морфологических параметров.

Таким образом, судить о наличии РГ на основании степени тяжести ДГР не получается из-за низкой статистической значимости результатов и незначительной выраженности морфологических параметров. Поэтому, чтобы достоверно и с уверенностью сказать, есть или нет РГ, произведена обработка и подсчет комплекса гистологических параметров антрального отдела СОЖ на основании ИРГ с определением чувствительности, специфичности и постройкой ROC-кривой.

Таблица 1. Средний возраст пациентов с ДГР и контрольной группы ($M \pm m$)

Возраст (годы)	Пациенты с ДГР	Контрольная группа
Средний возраст	14,03±0,354	11,17±0,73
Средний возраст мальчиков	13,97±0,584	10,6±1,124
Средний возраст девочек	14,09±0,439	11,73±1

Таблица 2. Степень выраженности морфологических признаков в антральном отделе желудка у детей контрольной группы

Возраст	Степень выраженности морфологического признака в баллах от 0 до 3				
n=30	Вазодилатация	Фовеолярная гипрплазия	Хроническое воспаление	Острое воспаление	Интерстициальный отек
17	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
11	0	0	1	0	0
10	0	0	1	0	1
12	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0
8	0	0	1	1	0
8	0	0	1	1	0
10	0	0	1	1	0
4	0	0	1	1	0
5	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	1
6	0	0	1	1	0
16	0	0	0	0	0
10	0	0	1	1	0
5	0	0	0	0	0
11	0	0	1	1	0
17	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
15	0	0	2	2	0

Для решения поставленной задачи для каждого пациента рассчитан индекс ИРГ согласно формуле (табл. 4).

В антральном отделе СОЖ степень выраженности морфологических признаков имела легкий и умеренный характер, тяжелые изменения отсутствовали ($p>0,05$). Среднее значение параметров индекса ИРГ было 5,32.

Для определения чувствительности и специфичности построена ROC-кривая.

О наличии рефлюкс-гастрита при расчете по формуле говорит индекс ≤ 5 : при критерии ≤ 5 чувствительность достигает 88,89%, специфич-

ность 48%, прогностическая ценность положительного результата (+PV) 51%, прогностическая ценность отрицательного результата (-PV) 87,8%, площадь под характеристической кривой 0,721 (AUC), ($p<0,001$) (рис. 1).

Таким образом, присутствие окрашивания желудочного сока при ДГР не всегда характеризует наличие РГ. Поэтому, анализ данных ЭГДС, морфологических результатов, расчет индекса ИРГ позволят на основе комплексного исследования параметров установить наличие патологии с высоким уровнем статистической значимости ($p<0,001$).

Таблица 3. Морфологические изменения в антральном отделе желудка у детей с отрицательным *H. pylori* под влиянием ДГР различной степени тяжести

Антральный отдел желудка	Степень выраженности морфологических изменений					
Варианты морфологических изменений	Легкая степень тяжести			Средняя степень тяжести		
	1 степень	2 степень	3 степень	1 степень	2 степень	3 степень
	ДГР	ДГР	ДГР	ДГР	ДГР	ДГР
	n=20	n=26	n=29	n=20	n=26	n=29
	+	+	+	++	++	++
Острое воспаление (AI)	10	9	12	0	1	2
Хроническое воспаление (CI)	12	11	13	3	4	3
Фовеолярная гипеплазия (FH)	5	10	5	2	1	0
Интерстициальный отек (Oed)	1	1	2	0	1	0
Вазодилатация (VC)	2	4	4	0	0	0

Таблица 4. Степень выраженности морфологических признаков в антральном отделе желудка у детей под влиянием ДГР

Возраст	Степень выраженности морфологического признака в баллах от 0 до 3					
n=75	Вазодилатация	Фовеолярная гипеплазия	Хроническое воспаление	Острое воспаление	Интерстициальный отек	ИРГ
15	0	0	2	2	0	2
16	0	1	2	0	0	5
6	0	1	1	0	0	6
13	0	1	0	0	0	7
15	0	0	0	0	0	6
16	0	1	1	1	0	5
14	0	0	1	1	0	4
15	0	1	1	1	0	5
16	0	0	0	0	0	6
6	0	1	1	0	0	6
8	0	2	0	0	0	8
12	0	1	2	2	0	3
11	1	0	2	0	0	5
17	1	1	1	0	0	7
12	1	0	1	1	1	6
14	0	0	0	0	0	6
11	0	0	1	0	0	5
17	0	0	1	0	0	5
15	0	0	0	1	0	5
13	0	0	0	0	0	6
16	0	0	1	1	0	4
16	0	1	0	1	0	6
16	0	0	0	0	0	6
7	0	0	1	1	0	4
9	0	2	1	1	0	6
10	1	1	1	1	0	6
12	0	0	0	1	0	5
17	1	0	1	1	0	5
14	1	0	1	1	0	5
17	0	0	1	0	0	5

11	0	1	1	0	0	6
11	0	2	1	0	0	7
17	0	1	0	0	0	7
17	0	0	0	0	0	6
16	0	0	1	1	0	4
12	0	0	0	0	2	8
10	0	0	2	2	0	2
12	0	0	0	0	0	6
17	0	0	0	0	0	6
15	0	1	2	0	0	5
16	0	1	1	1	0	5
15	0	1	1	1	1	6
8	0	0	1	1	0	4
13	0	0	1	0	0	5
16	0	0	2	1	0	3
16	0	0	0	0	0	6
16	0	1	1	1	0	5
14	0	0	0	0	0	6
14	1	0	1	1	1	6
15	1	0	1	1	1	6
12	0	0	0	0	0	6
16	0	0	1	1	0	4
14	0	0	0	1	0	5
16	0	0	0	1	0	5
15	0	0	1	0	0	5
17	0	0	1	1	0	4
15	0	0	0	1	0	5
12	0	0	1	0	0	5
13	0	1	1	1	0	5
16	0	0	0	1	0	5
14	0	0	0	0	0	6
14	1	1	1	0	0	7
14	0	1	1	0	0	6
9	1	1	1	0	0	7
8	0	0	0	0	0	6
14	0	0	2	0	0	4
8	0	0	0	1	0	5
14	0	0	0	0	0	6
15	0	0	2	0	0	4
17	0	0	0	0	0	6
15	0	0	0	1	0	5
10	0	0	1	1	0	4
17	0	0	0	0	0	6
16	0	0	2	1	0	3
12	0	0	0	0	0	6

Выводы

1. Наличие окрашивания желчью желудочного сока при ЭГДС не всегда свидетельствует о наличии РГ.

2. Степень тяжести ДГР не оказывает влияния на выраженность изменений морфологических параметров СОЖ.

3. Для установления наличия РГ необходим комплексный подход с анализом ЭГДС, данных гистологического заключения, расчет ИРГ.

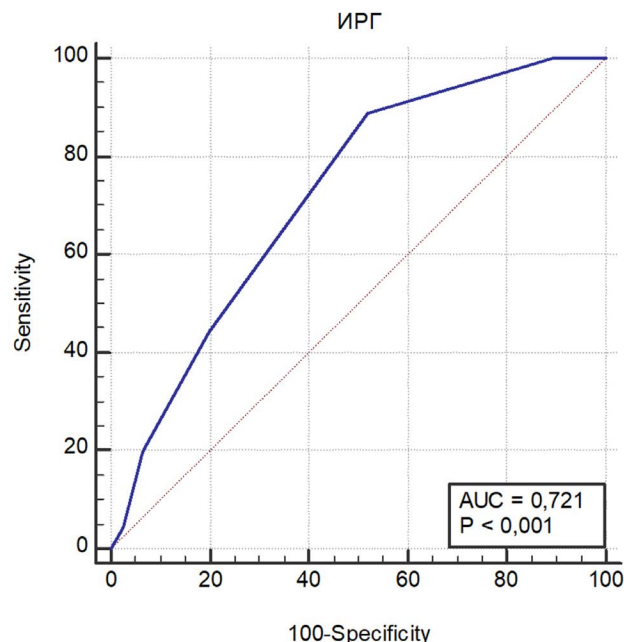


Рисунок 1.

Литература

1. Dixon M.F. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? / M.F. Dixon, P.M. Neville, N.P. Mapstone, P. Moayyedi, A.T.R. Axon // *Gut* – 2001. – Vol. 49. – P. 359–363.
2. Минушкин О.В. Некоторые подходы к лечению больных хроническим (билиарным) рефлюкс-гастритом / Минушкин О.В., Зверков И.В., Скибина Ю.С. // *Медицинский алфавит*. – 2017. – №19 (2). – С. 28–31.
3. Лапина Т.Л. Патогенетическое и терапевтическое значение желчных кислот при рефлюкс-гастрите / Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Ивашкин В.Т. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2015. – №1. – С. 86–93.
4. Афендулов С.А. Суточная рН-метрия у больных с язвенной болезнью. // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. // – 2010. – №1. – С. 55–60.
5. Волков В.С. Дуоденогастральный рефлюкс и язвенная болезнь 12-перстной кишки – расставим точки над «I» / Волков В.С., Колесникова И.Ю. // *Верхневолжский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 8. – Вып. 1. – С. 26–29.
6. Михайлузов С.В. Дуоденогастральный рефлюкс: особенности клинического течения. / Михайлузов С.В., Михайлузова М.П., Николаева А.С. // *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. – 2018. – №1 (26). – С. 32–39.
7. G. Aprea. Morpho-functional gastric preand post-operative changes in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for gallstone related disease / G. Aprea, A. Canfora, A. Ferronetti [et al.] // *BMC Surgery* – 2012. – 12 (Suppl. 1): S5. – P.1–5.
8. Zhang Y. Histological features of the gastric mucosa in children with primary bile reflux gastritis. / Zhang Y., Yang X., Gu W., [et al.] // *World journal of surgical oncology*. – 2012. – Vol. 10 – №27. – P. 1–8.
9. Галлиев Ш.З. Морфологические признаки рефлюкс-гастрита. / Галлиев Ш.З., Амиров Н.Б., Баранова О.А. // *Казанский медицинский журнал*. – 2017. – №4 (98). – С. 533–537.
10. Заблодский, А.Н. Гастроинтестинальная эндоскопия у детей. / А.Н. Заблодский. // – М.: «Медицина». – 2002. – 288 с.